

POWERED BY **Dialog****1-Hydroxy-3-amino-propane-1,1-diphosphonic acid prodn. - from beta alanine or deriv., phosphorous acid and phosphorus oxychloride****Patent Assignee:** BENCKISER GMBH JOH A**Inventors:** KRUEGER F; MICHEL W**Patent Family**

| Patent Number | Kind | Date     | Application Number | Kind | Date | Week   | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|------|--------|------|
| DE 2658961    | A    | 19780629 |                    |      |      | 197827 | B    |
| DE 2658961    | B    | 19800925 |                    |      |      | 198040 |      |

**Priority Applications (Number Kind Date):** DE 2658961 A ( 19761224)**Abstract:**

DE 2658961 A

Prepn. of propane-1,1-diphosphonic acids of formula (I) and their salts (where R1 and R2 are each 1-4 C alkyl) comprises reacting beta-alanine, poly (beta-alanine) or an N-alkylated beta-alanine with H3PO3 and POCl3.

**ADVANTAGE**

By using POCl3 instead of PCl3 no organic diluent is needed (the mixt. is easily storable and readily soluble in water) and formation of yellow by-products does not occur.

**DETAILS**

Suitably the 3 reactants are mixed at room temp., then heated to 100 degrees C, or the alanine and H3PO3 are heated at 90-100 degrees C to give a clear melt, then POCl3 added and the mixt. heated for a short while at 100 degrees C. (I) is then pptd. by dilution with water. Opt. H3PO3 is generated by reacting POCl3 with water at room temp.

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 2034982

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 F 9/38**

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DE 26 58 961 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 26 58 961**

⑫

Aktenzeichen:

P 26 58 961.7-42

⑬

Anmeldetag:

24. 12. 76

⑭

Offenlegungstag:

29. 6. 78

⑳

Unionspriorität:

㉔

㉕

㉖

⑤④

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von  
1-Hydroxy-3-amino-propan-1,1-diphosphonsäuren

⑦①

Anmelder:

Joh. A. Benckiser GmbH, 6700 Ludwigshafen

⑦②

Erfinder:

Krüger, Friedrich, Dipl.-Chem. Dr., 6803 Edingen; Michel, Walter,  
6804 Ilvesheim

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

**DE 26 58 961 A 1**

**BEST AVAILABLE COPY**

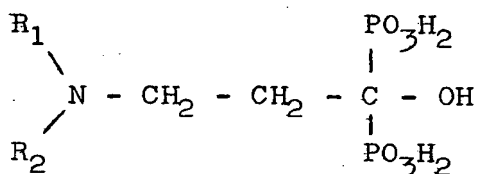
● 6. 78 809 826/413

3/90

- 696 -

# Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxy-3-amino-propan-1,1-diphosphonsäure bzw. deren am Stickstoff alkylierten Derivaten sowie Salzen davon der allgemeinen Formel:



wobei  $R_1$  und  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, aus  $\beta$ -Alanin oder Poly- $\beta$ -alanin oder am Stickstoff alkyliertem  $\beta$ -Alanin und phosphoriger Säure in Gegenwart eines Phosphorhalogenids, dadurch gekennzeichnet, daß man  $\beta$ -Alanin oder Poly- $\beta$ -alanin oder am Stickstoff alkyliertes  $\beta$ -Alanin mit phosphoriger Säure und Phosphoroxychlorid umsetzt.

809826/0413

NUMMER

2658961

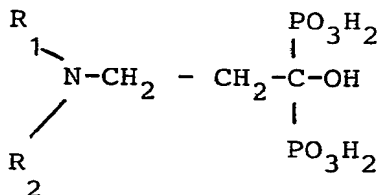
6700 Ludwigshafen, 20. Dez. 1977  
Dr.B/MF/P/GS

2

- 696 -

Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxy-3-amino-propan-1,1-diphosphonsäuren

Gegenstand der Anmeldung ist ein Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxy-3-amino-propan-1,1-diphosphonsäure bzw. deren am Stickstoff alkylierten Derivaten sowie Salzen davon der allgemeinen Formel:



wobei  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, durch Umsetzung von  $\beta$ -Alanin oder Poly- $\beta$ -alanin oder am Stickstoff alkyliertem  $\beta$ -Alanin mit phosphoriger Säure und einem Phosphorhalogenid.

Es ist aus der deutschen Patentschrift 2 130 794 bekannt 1-Hydroxy-3-amino-propan-1,1-diphosphonsäure durch Umsetzung von  $\beta$ -Alanin oder Poly- $\beta$ -alanin mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid in Gegenwart oder Abwesenheit eines organischen Verdünnungsmittels herzustellen.  $\beta$ -Alanin, phosphorige Säure und das Verdünnungsmittel werden im siedenden Wasserbad erhitzt und dazu Phosphortrichlorid getropft. Der Nachteil dieser Methode besteht darin, daß sich beim Zutropfen des Phosphortrichlorids ein klebriges Reaktionsprodukt bildet, das sich nur schwer durchrühren läßt. Außerdem treten gelbe Nebenprodukte auf, die auf teilweises Zersetzen des Phosphortrichlorids bei Siedetemperatur zurückzuführen sind. Auch ist das Arbeiten mit einem organischen Verdünnungsmittel bei technischen Ansätzen schon aus preislichen Gründen nachteilig und das Abtrennen des Verdünnungsmittels erfordert einen zusätzlichen Arbeitsgang.

809826/0413

- 2 -

BEST AVAILABLE COPY

Es wurde nun gefunden, daß die geschilderten Schwierigkeiten nicht auftreten, wenn man  $\beta$ -Alanin oder Poly- $\beta$ -alanin oder am Stickstoff alkyliertes  $\beta$ -Alanin mit phosphoriger Säure und Phosphoroxychlorid umsetzt.

Vorteilhaft arbeitet man so, daß man  $\beta$ -Alanin, phosphorige Säure und Phosphoroxychlorid bei Zimmertemperatur unter Rühren zusammen gibt und die Mischung anschließend bis zu einer Innentemperatur von 100°C erhitzt oder es werden  $\beta$ -Alanin und phosphorige Säure bei 90 - 100°C als klare Schmelze vorgelegt, dazu das Phosphoroxychlorid getropft und noch kurz bei 100°C Innentemperatur nachgerührt. Nach Verdünnen mit Wasser fällt die Phosphonsäure in kristalliner Form aus.

Man kann auch  $\beta$ -Alanin und Wasser bei Zimmertemperatur vorlegen und die zur Bildung der phosphorigen Säure entsprechende Menge Phosphortrichlorid zutropfen. Anschließend gibt man Phosphoroxychlorid zu, erhitzt auf eine Innentemperatur von 100°C und verdünnt mit Wasser. Bei dieser Arbeitsmethode muß die wässrige Endlösung zweckmäßig noch kurz aufgekocht werden, da sonst die Phosphonsäure nur schwer kristallisiert.

Im Gegensatz zu dem bisherigen Verfahren mit Phosphortrichlorid anstelle des Phosphoroxychlorids wird stets ein gut rührbarer Sirup erhalten, der sich gut in Wasser löst. Gelbe Nebenprodukte treten nicht auf.

#### Beispiel 1:

89,1 g (1,0 Mol)  $\beta$ -Alanin und 164,0 g (2 Mol) phosphorige Säure werden bei 90 - 100°C unter Rühren als klare Schmelze vorgelegt. Dazu tropft man in 30 - 40 Minuten 153,3 g (1 Mol) Phosphoroxychlorid. Durch exotherme Reaktion steigt die Innentemperatur auf etwa 115°C an und fällt dann unter schwachem  $\text{POCl}_3$ -Rückfluß auf ca. 85°C.

809826/0413

- 696 -

Es wird 20 - 30 Minuten bis zum Rückflußende und bis zum Erreichen von etwa 100°C innen nachgerührt. Dann wird mit 198 g (11 Mol) Wasser verdünnt. Beim Verdünnen steigt die Innentemperatur kurzfristig bis 165°C an und fällt dann schnell unter Wasser-Rückfluß wieder ab.

Beim Abkühlen auf Raumtemperatur scheidet sich die Phosphonsäure als rein-weißes Kristallisat ab. Die Ausbeute beträgt 112,0 g (51,14 % der Theorie).

Durch Einengen der Mutterlauge und Zugabe von Methanol fällt noch weitere Phosphonsäure aus.

#### Beispiel 2:

89,1 g (1,0 Mol)  $\beta$ -Alanin und 72 g (4,0 Mol) Wasser werden bei Raumtemperatur als Suspension unter Rühren vorgelegt. In 20 - 30 Minuten werden dann 274,7 g (2,0 Mol) Phosphor-trichlorid zugetropft. Die Temperatur wird dabei durch Kühlen unter 35°C gehalten.

Nach der Zugabe des Phosphor-trichlorid wird die Innentemperatur auf 90 - 100°C gesteigert. Dann tropft man 122,7 g (0,8 Mol) Phosphor-oxychlorid in 20 - 30 Minuten zu und rührt anschließend noch 10 - 15 Minuten bei 90 - 100°C Innentemperatur nach.

Zur Kristallisation der Phosphonsäure gibt man 180 ml (10,0 Mol) Wasser dazu und kocht 5 Minuten unter Rückfluß auf.

Nach Abkühlen und Absaugen erhält man 99,0 g (45,2 % der Theorie) Phosphonsäure.

- 696 -

Beispiel 3:

Zu einem Gemisch aus 89,1 g (1 Mol)  $\beta$ -Alanin und 221,4 g (2,7 Mol) phosphorige Säure gießt man 222,3 g (1,45 Mol) Phosphoroxychlorid. Es bildet sich für wenige Sekunden unter HCl-Entwicklung ein dünner, weißer Schaum und die Innentemperatur steigt durch die exotherme Reaktion auf 45 - 50°C an.

Danach wird unter Rühren aufgeheizt. Sind innen 95 - 100°C erreicht, so rührt man noch 30 Minuten bei dieser Temperatur nach. Dann tropft man in 2 - 3 Minuten 180 g (10 Mol) Wasser zu, wobei die Innentemperatur kurz auf ca. 160°C ansteigt. Nach Abkühlen saugt man das rein-weiße Kristallisat ab.

Ausbeute: 93,7 g (42,8 % der Theorie).

Durch Einengen der Mutterlauge und Zugabe von Methanol fällt noch weitere Phosphonsäure aus.

In analoger Weise lassen sich N-alkylierte  $\beta$ -Alanine umsetzen.